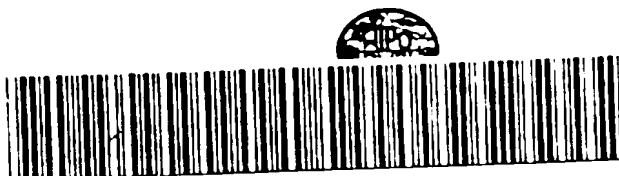


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  
A61L 31/00

A1

(11) Nu

WO 9608277A1

(43) Date de publication internationale: 21 mars 1996 (21.03.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01177

(22) Date de dépôt international: 14 septembre 1995 (14.09.95)

(30) Données relatives à la priorité:

94/11015 15 septembre 1994 (15.09.94) FR  
95/07908 30 juin 1995 (30.06.95) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): COLETICA  
[FR/FR]; 32, rue Saint-Jean-de-Dieu, F-69007 Lyon (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): ORLY, Isabelle [FR/FR];  
1, rue du Bâtiment-d'Argent, F-69001 Lyon (FR).

(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de  
Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 07  
(FR).

(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT,  
BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD,  
SZ, UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: USE OF COLLAGEN MEMBRANES AS PERITONEAL RENEWING PROSTHESES

(54) Titre: UTILISATION DE MEMBRANES COLLAGENIQUES COMME PROTHESES DE REGENERATION PERITONEALE

(57) Abstract

Use of collagen in the manufacture of a membrane. The invention concerns the use of collagen gel in the manufacture of an optionally crosslinked, transparent, biocompatible collagen membrane which can be sutured or stapled and is, preferably, rapidly resorbed, for use in surgery under peritoneoscopy, such as parietal surgery. The membrane is produced by drying the collagen gel in a non-toxic gaseous fluid such as air or nitrogen. The membrane enables the peritoneum to rapidly renew itself, thereby preventing post-operative adhesions. The surgeon inserts the membrane using a trocar with a diameter of 1 cm and it can be safely secured by stapling or suturing with the vessels being visible beneath it.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation de collagène pour la fabrication d'une membrane. L'invention vise l'utilisation du gel de collagène pour la fabrication d'une membrane collagénique, éventuellement réticulée, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, et résorbable, de préférence à résorption relativement rapide, destinée à la chirurgie, de préférence à la chirurgie sous coelioscopie, en particulier la chirurgie pariétale, ladite membrane étant obtenue par séchage dudit gel de collagène dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote; ladite membrane permettant une régénération rapide du péritoine et une prévention des adhérences post-opératoires. Grâce à l'invention, le chirurgien peut introduire la membrane par un trocart de 1 cm de diamètre, tout en voyant par transparence les vaisseaux sous la membrane, en permettant un agrafage ou une suture tout à fait sûrs.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Utilisation de membranes collagéniques comme prothèses de régénération péritonéale.

L'invention concerne essentiellement l'utilisation de gel de collagène pour la fabrication d'une membrane transparente, biocompatible, suturable  
5 ou agrafable, et résorbable, permettant la prévention des adhérences post-opératoires.

Une telle membrane peut être avantageusement utilisée en chirurgie pariétale, de préférence en chirurgie sous coelioscopie et en particulier pour  
10 remplacer temporairement le péritoine avant sa régénération dans les zones de déperitonisation opératoire, et diminuer ainsi le risque d'adhérences pathogènes.

Dans le cadre de la description et des revendications, les termes "chirurgie pariétale" signifient toute chirurgie dans laquelle la paroi abdominale est concernée. D'autre part, dans le cadre de la description et des  
15 revendications, on entend par "membrane transparente" une membrane caractérisée en ce qu'il soit possible, dans les conditions d'utilisation, de voir suffisamment au travers pour être en mesure de l'agrafer ou de la suturer en évitant les zones défavorables telles que vaisseaux et nerfs.

L'une des complications les plus fréquentes, en chirurgie viscérale en  
20 particulier, est la formation d'adhérences consécutives à des résections péritonéales.

En effet, les zones de déperitonisation opératoire, qu'elles concernent le péritoine pariétal ou le péritoine viscéral, et qui sont parfois des zones de  
25 taille importante, sont le siège d'une activité inflammatoire et/ou cicatricielle qui conduit à un accolement anormal entre deux surfaces ou segments d'organes normalement séparés.

Les complications liées aux adhérences post-opératoires peuvent être d'une gravité variable. Certaines sont très sérieuses. En chirurgie abdominale par exemple, les adhérences intrapéritonéales peuvent  
30 provoquer des occlusions intestinales. En gynécologie, les adhérences peuvent être cause de stérilité et sont parfois à l'origine de douleurs pelviennes, voire d'occlusions intestinales.

Un moyen d'éviter ou de diminuer le risque d'apparition de ce phénomène est d'intercaler, entre les tissus susceptibles de s'accoler, une

plaque d'un produit résorbable, biocompatible, qui va séparer physiquement les deux tissus en question, pendant une durée nécessaire à la régénération du péritoine, puis qui sera résorbée en induisant une réaction inflammatoire la plus discrète possible.

- 5 Pour une utilisation en chirurgie coelioscopique, pratique de plus en plus courante compte tenu de ses nombreux avantages, la plaque évoquée ci-dessus doit de plus posséder des propriétés particulières liées à son mode d'introduction et de fixation dans l'organisme.

- 10 Ainsi, la plaque doit être aisément manipulable, c'est-à-dire d'une souplesse telle qu'elle puisse être roulée et passée dans un trocart d'environ 1 cm de diamètre. tout en étant en même temps suffisamment rigide et possédant une mémoire de forme telle qu'elle s'étale facilement une fois introduite dans la cavité abdominale.

- 15 Ensuite, elle doit pouvoir être fixée par sutures ou plus souvent par agrafes, ce qui suppose une résistance suffisante au déchirement, ceci au moment de la fixation et pendant la durée de temps nécessaire pour qu'elle soit réhabitée par les cellules de l'hôte.

- 20 Elle doit être également suffisamment résistante à la pression et à l'étirement pour pouvoir conserver son intégrité pendant le temps nécessaire à la reconstruction d'un nouveau péritoine, estimé à quelques jours.

Il apparaît que les matériaux actuellement connus pour leur utilisation dans le domaine de la chirurgie viscérale ne répondent pas de façon simultanée aux exigences énumérées ci-dessus.

- 25 Par ailleurs, les inventeurs se sont posé pour la première fois le nouveau problème technique de proposer une solution qui permette de discerner les vaisseaux sanguins de la zone sur laquelle la membrane est placée, de façon à pouvoir ainsi éviter ces vaisseaux lors de l'agrafage, ceci permettant d'éviter les hémorragies qui posent un problème tout à fait crucial en chirurgie coelioscopique, et en particulier dans les zones de  
30 déperitonisation opératoire, c'est-à-dire des zones où le péritoine a été enlevé.

L'invention propose donc pour la première fois l'utilisation d'une membrane transparente qui permet de résoudre ce nouveau problème.

Les matériaux actuellement connus dans le domaine de la chirurgie coelioscopique ou viscérale ne sont pas adaptés.

Il est tout d'abord connu une plaque formée d'un treillis de copolymère d'acide lactique et glycolique enduit de collagène et commercialisé sous le nom de Treillis Vicryl Collagène® (Société Ethicon  
5 ®-Ethnor S.A. 92200 NEUILLY, France) mais qui n'est pas transparente et dont la résorption est lente, à savoir plusieurs semaines ou mois, ce qui peut être très défavorable en cas d'infections.

Par ailleurs, le déposant a proposé, dans le cadre de la demande de brevet FR-94 06995, une membrane collagénique anti-adhérence non  
10 transparente et non adaptée pour une mise en place dans le cadre de la chirurgie coelioscopique, en particulier viscérale, du fait de ses propriétés adhésives.

Il est encore connu, par le Document FR-2.628.634 B1, un patch de chirurgie viscérale réalisé à partir d'un biomatériau formé de deux couches  
15 de collagène superposées et associées intimement. Il est indiqué que ce patch permet une bonne cicatrisation des viscères et qu'il est réalisé à partir d'un biomatériau qui se colle facilement. A la lecture des applications de ce patch, il apparaît qu'il n'est pas particulièrement destiné à la régénération du  
20 péritoine, ni surtout aux interventions sous coelioscopie. De plus, les présents inventeurs ont découvert que le patch décrit dans ce document présente une résistance mécanique relativement faible, en particulier une résistance faible au déchirement, ce qui engendrerait des risques de déchirure au niveau des sutures ou des agrafes et finalement un détachement  
25 de la plaque.

Les présents inventeurs ont également découvert que le patch selon ce dernier document serait d'un emploi inconfortable en chirurgie coelioscopique puisqu'il a la particularité de se coller facilement et qu'il est souple, deux aspects qui sont contraires à la nécessité pour le matériau de  
30 pouvoir s'étaler sans difficulté après avoir été roulé et introduit dans un trocart.

Ainsi, la présente invention a pour but principal de fournir un nouveau matériau formant membrane ou plaque de chirurgie, particulièrement pour la chirurgie pariétale, de préférence en chirurgie sous

coelioscopie, en étant particulièrement adapté à la régénération du péritoine, qui soit en outre biocompatible, ayant une bonne résistance mécanique pour permettre une fixation par sutures ou agrafes, aisément manipulable dans les conditions de la chirurgie sous coelioscopie.

5 La présente invention a encore pour but de résoudre le nouveau problème technique de la fourniture d'un nouveau matériau formant membrane ou plaque de chirurgie, en particulier pour la chirurgie pariétale, de préférence en chirurgie sous coelioscopie, qui soit transparent afin de permettre au chirurgien de discerner les caractéristiques du site  
10 d'implantation de façon à pouvoir fixer la membrane ou plaque en évitant les zones défavorables telles que par exemple les vaisseaux sanguins, ceci permettant d'éviter les hémorragies qui posent un problème tout à fait crucial en chirurgie, et en particulier en chirurgie coelioscopique.

La présente invention a encore pour but de fournir un matériau qui  
15 évite la formation des adhérences post-opératoires et qui soit en outre particulièrement adapté pour permettre une régénération du péritoine.

La présente invention a encore pour but d'accélérer la régénération du péritoine.

Il a été découvert de façon tout à fait inattendue pour l'homme de l'art  
20 que l'utilisation de collagène, éventuellement réticulé par un agent de réticulation, du type décrit dans le document précédent du déposant WO93/02718, permettait de résoudre complètement les problèmes techniques énoncés ci-dessus, de manière fiable et reproductible, utilisable à l'échelle industrielle et médicale, à un coût raisonnable.

25 Ainsi, la présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un gel de collagène séché par un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote pour la fabrication d'une membrane collagénique, éventuellement réticulée, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, et résorbable, et permettant la prévention des adhérences post-  
30 opératoires.

Dans le cadre de l'utilisation antérieure du déposant décrite dans le document WO93/02718, l'utilisation concernait la régénération tissulaire guidée en parodontologie. Dans le cadre de cette utilisation antérieure, la

membrane devait présenter une résorption lente et était de ce fait préparée à partir d'une membrane réticulée.

Il est également apparu que le patch décrit dans le document FR-2.628.634 B1 présente une résistance mécanique faible car il est constitué  
5 d'un film de collagène ou de gélatine obtenu par collage d'une solution sur du collagène fibreux, ce qui entraîne une redissolution partielle de ce collagène fibreux et qui résulte en un matériau présentant une résistance mécanique relativement faible.

Dans le cadre de la nouvelle utilisation objet de la présente invention,  
10 il est avantageux que la résorption soit relativement rapide, c'est-à-dire qu'elle ait lieu dans un délai inférieur à trois mois. En outre, les membranes de l'invention doivent permettre une régénération rapide du péritoine.

Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation d'un gel de collagène pour la fabrication d'une membrane collagénique, éventuellement  
15 réticulée par un agent de réticulation, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, de préférence à résorption relativement rapide, utilisable en chirurgie pariétale, de préférence en chirurgie sous coelioscopie, ladite membrane étant obtenue par séchage dudit gel de collagène dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote;

20 ladite membrane permettant une régénération rapide du péritoine et une prévention des adhérences post-opératoires.

Selon un mode de réalisation avantageux, la présente invention prévoit encore que ladite membrane collagénique puisse être associée à un treillis synthétique résorbable ou non, biocompatible, suturable ou agrafable  
25 et dont le maillage soit tel que l'on puisse voir au travers.

Le produit ainsi formé peut alors être utilisé pour les réfections de la paroi abdominale, permettant d'associer l'avantage de la membrane collagénique quant à sa propriété de régénération du péritoine et de prévention des adhérences et celui du treillis synthétique quant à sa  
30 résistance mécanique temporaire ou non. Le produit ainsi formé pourra donc être utilisé pour les cures d'événtration et de hernie.

Selon un mode de réalisation particulier, l'invention prévoit l'utilisation d'un gel de collagène pour la fabrication d'une membrane transparente, éventuellement, réticulée par un agent de réticulation,

caractérisée en ce que ladite membrane est obtenue à partir d'un gel de collagène coagulé par un agent coagulant, et le gel de collagène coagulé est ensuite séché dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote, en obtenant ainsi ladite membrane transparente qui permet en outre  
5 la prévention des adhérences post-opératoires.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la membrane peut se présenter sous forme d'une membrane mixte comprenant une éponge de collagène sur laquelle a été coulée un gel de collagène, et la membrane mixte, éventuellement réticulée, étant obtenue par séchage du gel de  
10 collagène coulé sur ladite éponge de collagène dans ledit fluide gazeux non toxique, par exemple l'air ou l'azote. L'éponge de collagène peut être obtenue de manière classique comme décrit par exemple dans le document précédent du déposant WO93/02718, par lyophilisation d'un gel de collagène. Pour préparer l'éponge, on peut aussi utiliser un mélange de  
15 collagène ou atelocollagène et de glycosaminoglycane. Ce mélange peut aussi être neutralisé avant d'être lyophilisé pour obtenir ladite éponge. Selon une autre caractéristique avantageuse, l'éponge peut être comprimée sous pression, en particulier sous une pression d'au moins 150 bars, avant de procéder au coulage du gel de collagène et à son séchage.

20 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention dans le cadre d'une utilisation de la membrane en chirurgie pariétale, la membrane n'est pas réticulée. Selon un autre mode de réalisation, la membrane présente un taux de réticulation relativement faible de son collagène. Par taux de réticulation relativement faible, on entend que le taux de réticulation est tel  
25 qu'il apparaît une augmentation inférieure à 20°C, de préférence inférieure à 15°C, de la température de dénaturation du collagène par rapport au collagène natif de départ non soumis à la réticulation.

L'agent de réticulation peut être choisi parmi tout agent de réticulation de collagène connu. Il peut par exemple s'agir d'une aldéhyde  
30 comme une dialdéhyde, en particulier la glutaraldéhyde ou un carbodiimide. Mais, de préférence, l'agent de réticulation est constitué par le diphénylphosphorylazide (en abrégé, DPPA) ou un carbodiimide. Contrairement à la plupart des autres agents réticulants, le DPPA induit la réticulation et ne se fixe pas sur le matériau.



Le procédé de réticulation lui-même est bien connu à l'homme de l'art. Pour un procédé de réticulation par le DPPA, on peut se reporter à une autre demande antérieure du déposant publiée sous le No. FR-A-2.645.870 = US-A-5,264,551, qui est incorporée ici par référence.

5 Comme collagène, on peut utiliser du collagène natif, en particulier de type I ou de type III.

Selon une variante de réalisation particulière, on peut aussi utiliser de l'atélcollagène, bien que cela soit moins préféré.

10 Selon un autre mode de réalisation particulier, on utilise un mélange d'un gel de collagène ou atélcollagène et de glycosaminoglycane, ce mélange étant éventuellement réticulé par l'agent de réticulation après son séchage.

Dans le cadre de l'invention, la membrane obtenue est transparente. Celle-ci reste transparente dans de larges limites d'épaisseur. De préférence,  
15 l'épaisseur de la membrane est comprise entre 0,05 millimètre (50 micromètres) et 1 millimètre, de préférence entre 0,1 millimètre et 0,5 millimètre (500 micromètres), la limite inférieure étant préférée en raison du fait que cette épaisseur minimale permet d'obtenir une résistance mécanique suffisante pour être agrafée ou suturée sans déchirement.  
20 L'épaisseur maximale est préférée pour maintenir la membrane transparente, ainsi que pour permettre à la membrane d'être roulée sans difficulté, introduite dans un trocart et déroulée encore sans difficulté sur la zone de fixation.

Dans le cadre de l'invention, on peut utiliser comme glycosaminoglycane un glycosaminoglycane de structure, en particulier l'acide  
25 hyaluronique, le chondroïtine-4-sulfate, le chondroïtine-6-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, le kératane-sulfate, l'héparine et ses dérivés, en particulier les héparines de bas poids moléculaire compris entre environ 2 000 et environ 10 000.

30 La proportion relative de glycosaminoglycane relativement au collagène ou à l'atélcollagène est de préférence comprise entre 18 et 25% en poids.

Le mélange du glycosaminoglycane avec le collagène ou l'atélcollagène a lieu sous forme de solution. Par exemple, le

glycosaminoglycane est sous forme d'une solution aqueuse de glycosaminoglycane contenant de 0,5 à 4% en poids, plus particulièrement de 0,5 à 2% en poids, et encore de préférence environ 1% en poids de glycosaminoglycane. De même, le collagène ou l'atélocollagène peut être sous forme d'une solution aqueuse ayant une concentration entre 0,3 et 2% en poids, et encore de préférence entre 0,4 et 0,8% en poids de collagène ou d'atélocollagène. Cette solution de collagène ou d'atélocollagène présente en pratique l'aspect d'un gel. La solution de collagène ou d'atélocollagène peut être préparée selon l'invention par dissolution de fibres de collagène ou d'atélocollagène dans une solution aqueuse légèrement acide. En particulier, il peut s'agir d'une solution aqueuse d'acide acétique 0,1M.

On peut prévoir d'amener le mélange de collagène, ou d'atélocollagène, et de glycosaminoglycane à un pH voisin de la neutralité et en particulier à un pH compris entre 6,5 et 8. On peut utiliser à cet effet une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

Selon une autre variante de réalisation avantageuse de l'invention, on peut utiliser un gel de collagène à l'état coagulé par suite d'une coagulation d'un gel de collagène par un agent coagulant comme décrit dans la demande précédente du déposant WO93/02718. Dans ce cadre, on réalise la coagulation du gel par un agent coagulant comprenant une solution ammoniacale ayant de préférence un effet déshydratant. Une telle solution ammoniacale déshydratante est une solution ammoniacale organique utilisant de l'acétone comme agent déshydratant. Il se produit un effet de synergie par la combinaison acétone/ammoniaque pour la coagulation du gel et pour l'élimination de l'eau présente dans le gel.

On préfère avantageusement une proportion relative acétone/ammoniaque comprise entre 50/50 et 80/20 en volume, une proportion volumique encore particulièrement préférée étant de 70/30 d'acétone/ammoniaque.

Dans le cas où les quantités de gel à coaguler sont relativement importantes, on réalise un renouvellement de la solution coagulante en cours de coagulation.

Selon une variante de réalisation particulière, le gel peut être coulé à travers une filière de section et de forme appropriées pour obtenir un gel

coagulé de forme appropriée. Lorsque la section de la filière est rectangulaire, on obtient ainsi un film qui, par la suite, va constituer la membrane par séchage.

Le gel coagulé obtenu peut ensuite être soumis à une réticulation par l'agent de réticulation précité en réglant le degré de réticulation de préférence pour permettre une résorption relativement rapide, comme précédemment décrit.

Selon encore une autre variante avantageuse de l'invention, on peut utiliser un gel de collagène ou d'atélocollagène, éventuellement mélangé à un glycosaminoglycane, coulé sur le treillis synthétique précité, résorbable ou non, ou coulé dans un récipient et sur lequel sera déposé ledit treillis et/ou éventuellement une deuxième couche de gel pourra être coulée sur le treillis.

Ainsi, selon que ledit gel de collagène ou d'atélocollagène est déposé sur une seule ou sur les deux faces du treillis, on obtient respectivement un produit présentant une face collagène et une face treillis ou deux faces collagène de part et d'autre du treillis selon le système du sandwich.

Selon un deuxième aspect, l'invention couvre également une membrane de chirurgie pariétale, en particulier de chirurgie sous coelioscopie, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, à résorption relativement rapide, et permettant la prévention des adhérences post-opératoires, caractérisée en ce que ladite membrane est obtenue à partir d'un gel de collagène, éventuellement coagulé par suite d'une coagulation d'un gel de collagène par un agent coagulant, le gel de collagène étant soumis à une étape de séchage dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote, ladite membrane étant transparente et présentant éventuellement un taux de réticulation relativement faible pour permettre une vitesse de résorption relativement rapide. Avantageusement, ce collagène de départ est coagulé par ledit agent coagulant.

Selon une variante de réalisation avantageuse, cette membrane est associée de façon solidaire ou non à un treillis synthétique résorbable ou non, biocompatible, suturable ou agrafable et dont le maillage soit tel que l'on puisse voir au travers.

Des variantes de réalisation de cette membrane résultent de la description précédente relativement au premier aspect de l'invention.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre également un procédé de traitement chirurgical selon lequel on introduit par voie  
5 chirurgicale, de préférence sous coelioscopie, dans le corps d'un patient ayant besoin de ladite chirurgie, une membrane de chirurgie transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, à résorption relativement rapide, permettant la prévention des adhérences post-opératoires, préparée par séchage dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou  
10 l'azote d'un gel de collagène, en disposant une face de la membrane contre la paroi, au niveau de la zone où l'on veut régénérer le péritoine et prévenir la formation d'adhérences, en prenant soin d'éviter les zones défavorables tels que vaisseaux et nerfs, en jouant sur la transparence de la membrane, puis on agrafe ladite membrane sur la paroi à l'aide d'une pince pour agrafage, de  
15 préférence adaptée pour un agrafage sous coelioscopie; en permettant ainsi une régénération rapide du péritoine et la prévention des adhérences post-opératoires.

Selon une variante de réalisation avantageuse du procédé de traitement, la membrane est introduite dans la cavité abdominale selon une  
20 technique classique de chirurgie sous coelioscopie par l'intermédiaire d'un trocart dans lequel la membrane est enroulée sur elle même après avoir été préalablement stérilisée, par exemple par irradiation  $\gamma$ , puis hydratée par trempage dans une solution physiologiquement compatible pendant quelques secondes. Cette solution est de préférence une solution de sérum  
25 physiologique.

Selon une autre variante du procédé de traitement, ce procédé est caractérisé en ce que l'on utilise une prothèse constituée d'une membrane collagénique associée à un treillis synthétique sur une seule ou sur ses deux faces, notamment dans les cures de hernies ou d'événtrations.

30 Avantageusement, lorsque la prothèse présente une face membrane collagénique et une face treillis, cette prothèse est étendue de façon à ce que la membrane collagénique s'interpose entre les plans susceptibles d'être le siège d'adhérences post-opératoires indésirables.

Selon une autre variante du procédé de traitement, celui-ci est caractérisé en ce que la prothèse est implantée en site intrapéritonéal, en la disposant contre la paroi abdominale, face collagénique en regard des viscères.

5 D'autres caractéristiques du procédé de traitement apparaîtront également clairement à l'homme de l'art à partir de la description précédente et de la description suivante qui va être réalisée, comme cela est apparent à l'homme de l'art.

10 Dans le cadre de l'un quelconque des aspects de l'invention, il est à noter que le séchage dans un fluide gazeux non toxique, tel que par exemple l'air ou l'azote, est de préférence réalisé à la température ambiante. Ce séchage peut être réalisé par passage d'un flux du fluide gazeux non toxique laminaire stérile. Cependant, ce flux du fluide gazeux peut être  
15 éventuellement chauffé à une température non supérieure à la température de dénaturation du collagène, qui est bien connue et aisément déterminable par l'homme de l'art.

On comprend ainsi que l'invention permet d'aboutir à tous les avantages techniques déterminants précédemment énoncés ainsi qu'aux avantages techniques qui apparaîtront à l'homme de l'art à partir de la  
20 description explicative suivante de l'invention faite en référence à trois modes de réalisation actuellement préférés de l'invention, donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans les Exemples, les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

25

#### Exemple I :

#### **Préparation d'une membrane de collagène simple**

##### 30 A - Extraction du collagène natif et préparation du gel

Un gel est préparé à partir de peaux de veaux préalablement lavées et épilées par un mélange de chaux-sulfure (chaux : 4%, sulfure de sodium : 3%).

Elle est ensuite déchaulée dans un bain contenant du chlorure d'ammonium (2%) et du métabisulfite de sodium (0,5%). Elle est ensuite neutralisée, puis les sels sont éliminés par deux lavages à l'eau. Elle est alors broyée, puis lavée par du tampon phosphate pH 7,8 (dihydrogénophosphate de potassium 0,78 g/l et monohydrogénophosphate disodique 21,7 g/l). Le phosphate est ensuite éliminé par deux lavages successifs à l'eau permutée.

Le broyat est alors acidifié par une solution d'acide acétique à 10%, la quantité d'acide acétique étant de 5% par rapport au collagène. Le broyat est alors malaxé afin d'obtenir une pâte homogène. Cette pâte est ensuite diluée pour obtenir un gel ayant une concentration de 0,75% en collagène natif.

#### B - Préparation du film

Le gel obtenu est dégazé sous vide puis coulé dans un bain coagulant à travers une filière rectangulaire dont la section a une hauteur de 0,3 mm. La solution coagulante est un mélange acétone/ammoniaque (V/V 70/30) qui est renouvelé tous les 250 ml de gel.

Le film obtenu est alors séché à l'air à température ambiante sur un support plastique en polytétrafluoroéthylène. Une fois sec, le film est aisément décollé de son support.

Le film est alors placé dans une solution de glycérol à 10%. Il est ensuite séché à l'air et stérilisé par radiation  $\gamma$  à une dose de 25 kGy (kiloGray). La membrane obtenue est ainsi transparente et aisément agrafable ou suturable.

#### Exemple II

#### 25 Préparation d'une membrane mixte de collagène glycosaminoglycane réticulé

##### A - Extraction du collagène natif et préparation du gel

Un gel est préparé à partir de peaux de veaux préalablement lavées et épilées par un mélange de chaux-sulfure (chaux : 4%, sulfure de sodium : 3%).

Elle est ensuite déchaulée dans un bain contenant du chlorure d'ammonium (2%) et du métabisulfite de sodium (0,5%). Elle est ensuite neutralisée, puis les sels sont éliminés par deux lavages à l'eau. Elle est alors

broyée, puis lavée par du tampon phosphate pH 7,8 (dihydrogénophosphate de potassium 0,78 g/l et monohydrogénophosphate disodique 21,7 g/l). Le phosphate est ensuite éliminé par deux lavages successifs à l'eau permutée.

- 5 Le broyat est alors acidifié par une solution d'acide acétique à 10%, la quantité d'acide acétique étant de 5% par rapport au collagène. Le broyat est alors malaxé afin d'obtenir une pâte homogène. Cette pâte est ensuite diluée pour obtenir un gel ayant une concentration de 0,75% en collagène natif.

#### B - Préparation du chondroïtine-4-sulfate

- 10 Des cloisons nasales d'agneau débarrassées des tissus musculaires et adipeux sont hachées et broyées par extrusion à travers une grille comportant des trous de 4 mm ; le broyat est placé pendant 24 h à une température de 6°C dans un tampon de chlorure de potassium (11,8 g/l de KCL, 78,8 mg/l de cystéine, EDTA 180 mg/l) renfermant 1% de papaine
- 15 "MERCK". La proportion étant de 130 g de broyat pour 1 l de tampon.

- Le surnageant est séparé du culot par centrifugation en continu à l'aide d'une décanteuse tournant à 400 tr/min. Au surnageant, sont alors ajoutés 40 g/l d'acide trichloracétique. Le précipité est éliminé par centrifugation en continu selon la technique précédente. Le surnageant est
- 20 neutralisé à l'aide de soude en pastilles. Le mélange est alors dialysé contre de l'eau désionisée et stérile à l'aide de boyaux dont le seuil de coupure est compris entre 6000 et 8000 daltons. La solution dialysée est lyophilisée. Le chondroïtine-4-sulfate est obtenu à l'état sec.

#### 25 C - Préparation de l'éponge collagène chondroïtine-4-sulfate

A 1 l de gel à 0,75% de collagène, est ajouté 1,87 g de chondroïtine-4-sulfate. Après neutralisation, le mélange est agité puis lyophilisé. L'éponge obtenue est pressée pendant 15 s sous une pression de 150 bars.

#### 30 D - Préparation de la membrane mixte

Le gel de collagène à 1% est coulé sur l'éponge comprimée à l'aide d'une filière dont la section a une hauteur de 0,3 cm. 10 ml de gel sont déposés sur 35 cm<sup>2</sup> d'éponge. La membrane ainsi réalisée est séchée à l'air libre.

### E - Réticulation chimique de la membrane

La membrane séchée est incubée pendant 24 h à 4°C dans une solution de DMF contenant du DPPA à raison de 5 microlitres dans 25 millilitres de DMF pour 1 g de produit sec. Le DPPA est éliminé de la membrane par rinçage dans une solution de tampon borate pH 8,9 (tétraborate de sodium 0,04M, acide borique 0,04M) puis rincée 5 fois à l'eau désionisée avant d'être placée dans une solution aqueuse de glycérol à 10%.

La membrane est ensuite séchée à l'air et stérilisée par radiation  $\gamma$  à une dose de 25 kGy (kiloGray).

Les membranes selon l'invention ainsi préparées sont transparentes, agrafables ou suturables. Elles peuvent être utilisées de préférence en une épaisseur comprise entre 0,1 millimètre et 1 millimètre comme membranes ou plaques de chirurgie, de préférence de chirurgie sous coelioscopie, en particulier de chirurgie pariétale.

Dans le cadre de l'invention, les membranes peuvent être fabriquées sous forme de plaques ayant diverses tailles. Généralement, la dimension des membranes ou plaques sera comprise, pour les applications envisagées, entre 3 x 3 et 30 x 30 cm. Toutefois, il est encore possible et préférable que la plaque soit recoupée au moment de son utilisation, en fonction de la taille de la zone déperitonisée.

Il est à noter que les plaques fabriquées selon cet Exemple II présentent les propriétés mécaniques suivantes avant et après réticulation, ces plaques présentant une épaisseur de 0,2 mm environ :

#### Avant réticulation :

- résistance à la rupture :  $0,22 \pm 0,10$  daN
- résistance à la déchirure :  $0,11 \pm 0,04$  daN

30

#### Après réticulation :

- résistance à la rupture :  $0,49 \pm 0,08$  daN
- résistance à la déchirure :  $0,26 \pm 0,01$  daN.



Il est à noter que, dans le cas de la préparation d'une membrane mixte, il est préféré de réaliser une réticulation car cette réticulation permet de renforcer la cohésion entre la partie éponge, préparée selon la partie C de l'Exemple II, et la partie film, préparée selon la partie D de l'Exemple II.

5 Ainsi, cette réticulation a pour effet d'améliorer la résistance mécanique. La réticulation permet aussi de régler la durée de résorption.

On peut par exemple utiliser une membrane de forme carrée ayant une dimension de 15 x 15 cm par exemple pour former un cylindre susceptible de passer dans un trocart de 1 cm de diamètre et de s'étaler  
10 facilement une fois introduite dans la cavité abdominale.

Ces membranes ou plaques ont été utilisées en chirurgie conformément à l'Exemple ci-après.

### Exemple III

15 **Utilisation des membranes selon l'invention en chirurgie  
sous coelioscopie pour la régénération du péritoine  
Expérimentation animale in vivo chez le porc**

Des membranes sous forme de plaques carrées de 5 x 5 cm de côté  
20 telles qu'obtenues aux Exemples I et II ci-dessus, c'est-à-dire à l'état sec, stérilisées par radiations  $\gamma$ , sont tout d'abord hydratées par trempage dans une solution de sérum physiologique pendant quelques secondes, puis elles sont enroulées sur elles-mêmes de façon à pouvoir les faire passer dans un trocart d'1 cm de diamètre environ. Elles sont introduites dans la cavité  
25 abdominale selon une technique classique de chirurgie sous coelioscopie par l'intermédiaire de ce trocart de 1 cm de diamètre. Puis elles sont étalées aisément à l'aide d'instruments classiquement utilisés en chirurgie coelioscopique. Les plaques sont placées contre la paroi abdominale, après déperitonisation préalable de la zone destinée à reproduire une situation  
30 pathologique que les membranes selon l'invention permettent de traiter. Les plaques adhèrent spontanément sur les zones où elles ont été déposées. En outre, étant donné qu'elles sont transparentes, l'agrafage en est particulièrement aisé. Les membranes ou plaques sont agrafées avec des agrafes en titane à l'aide d'une pince pour agrafage sous coelioscopie. Les

zones-témoins ont été déperitonisées mais n'ont pas reçu de membrane, à titre comparatif.

L'expérimentation a été réalisée sur trois porcs, chacun ayant reçu plusieurs membranes sous forme de plaques carrées de 5 x 5 cm ci-dessus  
5 décrites. Plusieurs zones-témoins ont également été réalisées dans le péritoine.

Les animaux sont sacrifiés après des délais de 1 semaine, 5 semaines et 3 mois.

Des contrôles coelioscopiques ont été effectués dans ces mêmes  
10 délais, avant le sacrifice, de façon à pouvoir juger du comportement des membranes ou plaques en situation. Ces contrôles ainsi que les examens effectués à l'autopsie ont montré :

- L'absence d'adhérences,
- La régénération rapide du péritoine puisque, dès le premier délai (1  
15 semaine), les membranes sont déjà recouvertes par une fine pellicule de tissu.

- Après 5 semaines, la résorption des plaques est très avancée, les adhérences sont toujours absentes, l'implant est apparemment complètement recouvert par un péritoine néo-formé.

- Après trois mois, les zones implantées sont difficiles à repérer. Les  
20 membranes ou plaques ont totalement disparu ou ne persistent qu'à l'état de traces, le péritoine présent sur le site d'implantation présentant un aspect normal.

- Il est à remarquer qu'il n'a pas été noté de différences majeures  
25 entre les plaques obtenues à l'Exemple I et celles obtenues à l'Exemple II, dans les conditions de l'essai.

- En revanche, dans les zones-témoins, les zones déperitonisées qui n'ont pas été recouvertes d'une membrane ou plaque sont le siège d'adhérences qui persistent pendant toute la durée de l'expérimentation.

30

#### Exemple IV :

**Préparation d'une membrane de collagène séché  
à l'air associée à un treillis synthétique**

A - Extraction du collagène natif et préparation du gel

Ces phases sont réalisées conformément à celles décrites au paragraphe A des exemples I et II ci-dessus.

5 B - Préparation de la membrane collagénique associée au treillis

Le gel obtenu est dégazé sous vide, puis une couche de gel d'environ 0,5 cm d'épaisseur est déposée sur un treillis synthétique transparent déposé dans un récipient, ledit treillis synthétique biocompatible étant disponible dans le commerce étant réalisé en fibres de polymère synthétique ayant un  
10 diamètre de  $100\ \mu$  définissant ainsi des pores de diamètre  $263\ \mu$  environ.

Après séchage à l'air, on obtient une membrane continue de collagène d'environ 200 micromètres d'épaisseur à la surface du treillis synthétique.

Le matériau obtenu est stérilisé par radiation  $\gamma$  à une dose de 25 kGy. La membrane obtenue est ainsi transparente et aisément suturable ou  
15 agrafable.

Exemple V

**Utilisation des membranes selon l'invention associées à un treillis  
synthétique pour la régénération du péritoine dans les cas  
20 de réfection de paroi en chirurgie sous coelioscopie.  
Expérimentation animale in vivo chez le porc**

Des membranes associées à un treillis synthétique sous forme de plaques carrées de 5 x 5 cm de côté telles qu'obtenues à l'exemple IV ci-  
25 dessus ainsi que des plaques de treillis synthétiques identiques à celui de l'Exemple IV seules sont implantées sous coelioscopie chez le porc selon le protocole expérimental décrit à l'exemple III ci-dessus.

Les plaques formées par l'association de membranes collagéniques associées à un treillis synthétique sont implantées face collagénique en  
30 regard des viscères.

Les contrôles coelioscopiques effectués avant le sacrifice ainsi que les examens effectués à l'autopsie ont montré que :

a - Après 1 semaine d'implantation :

- la membrane collagénique constitue une zone de clivage permettant la libération des éventuelles adhérences post-opératoires précoces qui peuvent se former ;
- l'absence de membrane collagénique (treillis seul) se traduit par la formation d'adhérences beaucoup plus difficiles à libérer.

b - Après 5 et 12 semaines d'implantation :

- la membrane collagénique associée au treillis s'est résorbée, sa résorption s'étant accompagnée de la libération spontanée des éventuelles adhérences qui avaient été observées au délai antérieur et d'une parfaite repéritonisation du site implanté ;
- certains sites ayant reçu le treillis seul sont encore le siège, au moins partiellement, d'adhérences persistantes.

Ainsi, l'invention permet bien de favoriser la régénération du péritoine et la prévention des adhérences post-opératoires.

Ainsi, l'invention permet bien de résoudre l'ensemble des problèmes techniques précédemment énoncés, en fournissant une nouvelle membrane transparente collagénique pour la chirurgie sous coelioscopie, aisément agrafable ou suturable et particulièrement utile dans la chirurgie viscérale, et pariétale, en particulier pour une régénération rapide du péritoine et la prévention des adhérences post-opératoires.

L'invention comprend naturellement tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs diverses combinaisons.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un gel de collagène pour la fabrication d'une membrane collagénique, éventuellement réticulée par un agent de réticulation, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, et résorbable, de préférence à résorption relativement rapide, destinée à la chirurgie, de préférence à la chirurgie sous coelioscopie, en particulier la chirurgie pariétale, ladite membrane étant obtenue par séchage dudit gel de collagène dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote;

ladite membrane permettant une régénération rapide du péritoine et une prévention des adhérences post-opératoires.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la membrane précitée est obtenue à partir d'un gel de collagène coagulé par un agent coagulant, ledit collagène coagulé étant ensuite soumis à un séchage dans un fluide gazeux non toxique tel que par exemple l'air ou l'azote.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la membrane se présente sous forme d'une membrane mixte comprenant une éponge de collagène sur laquelle a été coulée un gel de collagène, et la membrane, éventuellement réticulée, étant obtenue par séchage du gel de collagène dans un fluide gazeux non toxique tel que l'air ou l'azote.

4. Utilisation selon la revendication 1 ou 3, caractérisée en ce que la membrane est réticulée et présente un taux de réticulation relativement faible de son collagène.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le taux de réticulation est tel qu'il apparait une augmentation inférieure à 20°C, de préférence inférieure à 15°C, de la température de dénaturation du collagène par rapport au collagène natif de départ non soumis à la réticulation.

6. Utilisation selon la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce que la réticulation est réalisée avec un agent de réticulation choisi parmi le groupe consistant d'une aldéhyde en particulier la glutaraldéhyde, et le diphénylphosphorylazide ou un carbodiimide, de préférence le diphénylphosphorylazide ou un carbodiimide.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'on utilise du collagène natif, en particulier de type I ou de type III, de l'atélocollagène, ou un mélange de collagène ou atélocollagène et de glycosaminoglycane, ce mélange étant éventuellement réticulé par l'agent de réticulation après séchage.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le mélange collagène ou atélocollagène-glycosaminoglycane est neutralisé.

9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la membrane précitée présente une épaisseur comprise entre 0,05 millimètre et 1 millimètre, de préférence entre 0,1 millimètre et 0,5 millimètre.

10. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que la proportion relative de glycosaminoglycane relativement au collagène ou à l'atélocollagène est comprise entre 18 et 25% en poids.

11. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 10, caractérisée en ce que le glycosaminoglycane précité est choisi parmi un glycosaminoglycane de structure, en particulier l'acide hyaluronique, le chondroïtine-4-sulfate, le chondroïtine-6-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, le kératane-sulfate, l'héparine et ses dérivés, en particulier les héparines de bas poids moléculaire compris entre environ 2 000 et environ 10 000.

12. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 11, caractérisée en ce que le mélange du glycosaminoglycane avec le collagène ou l'atélocollagène a lieu sous forme de solution, le glycosaminoglycane étant par exemple sous forme d'une solution aqueuse de glycosaminoglycane contenant de 0,5 à 4% en poids, plus particulièrement de 0,5 à 2% en poids, et encore de préférence environ 1% en poids de glycosaminoglycane ; le collagène ou l'atélocollagène peut être sous forme d'une solution aqueuse ayant une concentration entre 0,3 et 2% en poids, et encore de préférence entre 0,4 et 0,8% en poids de collagène ou d'atélocollagène.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la membrane collagénique est associée à un treillis synthétique résorbable ou non, biocompatible, suturable ou agrafable et dont le maillage soit tel que l'on puisse voir au travers, ledit treillis synthétique pouvant

comporter sur une seule ou sur ses deux faces ladite membrane collagénique.

14. Membrane de chirurgie pariétale, en particulier sous coelioscopie, transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, à résorption  
5 relativement rapide, caractérisée en ce ladite membrane est obtenue à partir d'un gel de collagène, éventuellement coagulé par un agent coagulant, qui est ensuite séché dans un fluide gazeux non toxique, tel que par exemple l'air ou l'azote, ladite membrane étant transparente et présentant  
10 éventuellement un taux de réticulation relativement faible pour permettre une vitesse de résorption relativement rapide, permettant la prévention des adhérences post-opératoires.

15. Membrane selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 12.

16. Procédé de traitement chirurgical selon lequel on introduit par  
15 voie chirurgicale, de préférence sous coelioscopie, dans le corps d'un patient ayant besoin de ladite chirurgie, une membrane de chirurgie transparente, biocompatible, suturable ou agrafable, à résorption relativement rapide, préparée par séchage d'un gel de collagène dans un fluide gazeux non  
20 toxique, tel que l'air ou l'azote, en disposant une face de la membrane collagénique contre la paroi, au niveau de la zone où l'on veut régénérer le péritoine et prévenir la formation d'adhérences, en prenant soin d'éviter les zones défavorables tels que à vaisseaux et nerfs, en jouant sur la  
25 transparence de la membrane, puis on agrafe ladite membrane sur la paroi à l'aide d'une pince pour agrafage;

en permettant ainsi une régénération rapide du péritoine et la prévention des adhérences post-opératoires.

17. Procédé de traitement selon la revendication 16, caractérisé en ce que la membrane est introduite dans la cavité abdominale selon une  
30 technique classique de chirurgie sous coelioscopie par l'intermédiaire d'un trocart dans lequel la membrane est enroulée sur elle-même après avoir été préalablement stérilisée, par exemple par irradiation  $\gamma$ , puis hydratée par trempage dans une solution physiologiquement compatible pendant quelques secondes, de préférence une solution de sérum physiologique.

18. Procédé de traitement selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que l'on utilise une prothèse constituée d'une membrane collagénique associée à un treillis synthétique sur une seule ou sur ses deux faces.

5 19. Procédé de traitement selon la revendication 18, caractérisé en ce que lorsque la prothèse présente une face membrane collagénique et une face treillis, la prothèse est implantée de façon à ce que la membrane collagénique s'interpose entre les plans susceptibles d'être le siège d'adhérences post-opératoires indésirable.

10 20. Procédé selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisé en ce que la prothèse est implantée en site intrapéritonéal, en la disposant contre la paroi abdominale, face collagénique en regard des viscères.

15 21. Procédé selon l'une des revendications 16 à 20, caractérisé en ce que le gel de collagène est un gel de collagène coagulé par un agent coagulant qui est ensuite soumis à un séchage dans un fluide gazeux tel que l'air ou l'azote.

22. Procédé selon la revendication 16 à 21, caractérisé en ce que la membrane présente une épaisseur comprise entre 0,05 mm et 1 mm, de préférence entre 0,1 mm et 0,5 mm.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/FR 95/01177

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,93 02718 (COLETICA) 18 February 1993 cited in the application see page 4, line 1 - line 29; claims 1-16 ---	1-12, 14, 15
Y	WO,A,89 08467 (IMEDEX) 21 September 1989 cited in the application see claims 1-16 ---	1-12, 14, 15
A	EP,A,0 187 014 (COLLAGEN CORPORATION) 9 July 1986 -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1995

Date of mailing of the international search report

19.12.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Peltre, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR95/01177

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Method for surgical treatment of the human or animal body  
(PCT/Rule 39.1 (iv)).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC1/FR 95/01177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-9302718	18-02-93	FR-A-	2679778	05-02-93
		AU-B-	660045	08-06-95
		AU-A-	2474592	02-03-93
		EP-A-	0641225	08-03-95
		FI-A-	940472	01-02-94
		JP-T-	7509143	12-10-95
		NO-A-	940279	30-03-94
-----				
WO-A-8908467	21-09-89	FR-A-	2628634	22-09-89
		DE-T-	68908300	25-11-93
		EP-A, B	0357755	14-03-90
		JP-T-	3503371	01-08-91
		US-A-	5201745	13-04-93
-----				
EP-A-0187014	09-07-86	US-A-	4600533	15-07-86
		AT-T-	107335	15-07-94
		AU-B-	588560	21-09-89
		AU-B-	5160285	17-07-86
		CA-A-	1234801	05-04-88
		DE-D-	3587857	21-07-94
		DE-T-	3587857	26-01-95
		EP-A-	0376931	04-07-90
		JP-C-	1843798	12-05-94
		JP-A-	5000158	08-01-93
		JP-C-	1737073	26-02-93
		JP-B-	4021496	10-04-92
		JP-A-	61210040	18-09-86
		US-A-	4725671	16-02-88
		US-A-	4655980	07-04-87
		US-A-	4689399	25-08-87
-----				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. le Internationale No  
PLI/FR 95/01177

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61L31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO,A,93 02718 (COLETICA) 18 Février 1993 cité dans la demande voir page 4, ligne 1 - ligne 29; revendications 1-16 ---	1-12, 14, 15
Y	WO,A,89 08467 (IMEDEX) 21 Septembre 1989 cité dans la demande voir revendications 1-16 ---	1-12, 14, 15
A	EP,A,0 187 014 (COLLAGEN CORPORATION) 9 Juillet 1986 -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \* "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \* "Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \* "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 Novembre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19.12.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peltre, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D no<sup>e</sup> internationale n°

PCT/FR95/01177

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s 16-22 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
Méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal  
(PCT/Règle 39.1 (iv)).
2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.2).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à : **embres de familles de brevets**

Der : Internationale No

PCI/FR 95/01177

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets)	Date de publication	
WO-A-9302718	18-02-93	FR-A-	2679778	05-02-93
		AU-B-	660045	08-06-95
		AU-A-	2474592	02-03-93
		EP-A-	0641225	08-03-95
		FI-A-	940472	01-02-94
		JP-T-	7509143	12-10-95
		NO-A-	940279	30-03-94
-----				
WO-A-8908467	21-09-89	FR-A-	2628634	22-09-89
		DE-T-	68908300	25-11-93
		EP-A, B	0357755	14-03-90
		JP-T-	3503371	01-08-91
		US-A-	5201745	13-04-93
-----				
EP-A-0187014	09-07-86	US-A-	4600533	15-07-86
		AT-T-	107335	15-07-94
		AU-B-	588560	21-09-89
		AU-B-	5160285	17-07-86
		CA-A-	1234801	05-04-88
		DE-D-	3587857	21-07-94
		DE-T-	3587857	26-01-95
		EP-A-	0376931	04-07-90
		JP-C-	1843798	12-05-94
		JP-A-	5000158	08-01-93
		JP-C-	1737073	26-02-93
		JP-B-	4021496	10-04-92
		JP-A-	61210040	18-09-86
		US-A-	4725671	16-02-88
		US-A-	4655980	07-04-87
		US-A-	4689399	25-08-87
-----				